

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-523642

(P2001-523642A)

(43) 公表日 平成13年11月27日 (2001. 11. 27)

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テラト (参考)

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/4409

4 C 0 8 4

31/445

31/445

4 C 0 8 6

45/00

45/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/28

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2000-520796 (P2000-520796)

(86) (22) 出願日 平成10年11月9日 (1998. 11. 9)

(85) 翻訳文提出日 平成12年5月11日 (2000. 5. 11)

(86) 国際出願番号 P C T / F R 9 8 / 0 2 3 8 4

(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 2 5 3 6 3

(87) 国際公開日 平成11年5月27日 (1999. 5. 27)

(31) 優先権主張番号 9 7 / 1 4 3 2 2

(32) 優先日 平成9年11月14日 (1997. 11. 14)

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(31) 優先権主張番号 9 7 / 1 4 3 2 4

(32) 優先日 平成9年11月14日 (1997. 11. 14)

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 サノフィー-サンテラボ

S A N O F I - S Y N T H E L A B O

フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ・フ

ランス 174番

(72) 発明者 マフラン, ジャン-ピエール

フランス, エフ-31120 ボルテ, リュ

デュ コール フラン ポミエ, 5

(72) 発明者 スプリ, フィリップ

フランス, エフ-34270 サン マティユ

ドゥ トルヴィエ, ヴェルフローネ, ル

レ (番地なし)

(74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー型痴呆のような老人性痴呆を治療するための活性成分、特にテトラヒドロピリジン類とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせ

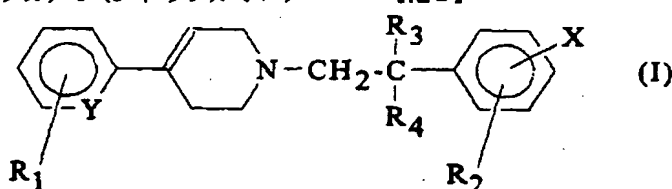
(57) 【要約】

本発明は、- 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態で
ある1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメ*

*チルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン及び式

(I) :

【化1】



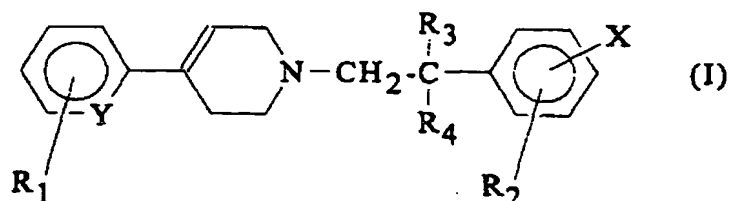
[式中、Yは -CH- または -N-; R₁は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、CF₃、(C₁-C₄)アルキル又は(C₁-C₄)アルコキシ基を示し; R₂は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、CF₃、(C₁-C₄)アルキル又は(C₁-C₄)アルコキシ基を示し; R₃及びR₄はそれぞれ水素又は(C₁-C₄)アルキルを示し; Xは(a) (C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルコキシル; (C₃-C₇)カルボキシアルキル; (C₁-C₄)アルコキシカルボニル (C₃-C₆)アルキル; (C₃-C₇)カルボキシアルコキシル; 又は(C₁-C₄)アルコキシカルボニル(C₃-C₆)アルコキシル; (b) ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₄)アルコキシ、カルボキシ、(C₁-C₄)アルコキシカルボニル、アミノ、モノ

もしくはジ-(C₁-C₄)アルキルアミノで置換されている、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルキルオキシ、(C₃-C₇)シクロアルキルメチル、(C₃-C₇)シクロアルキルアミノ及びシクロヘキセニルから選択された基; 又は(c) フェニル基における基がハロゲン、CF₃、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ-(C₁-C₄)アルキルアミノ、(C₁-C₄)アシルアミノ、カルボキシ、(C₁-C₄)アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノもしくはジ-(C₁-C₄)アルキルアミノカルボニル、アミノ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル又はハロゲン(C₁-C₄)アルキルで一置換又

【特許請求の範囲】

【請求項1】 - 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である1-(2-ナフト-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン及び式(I):

【化1】



〔式中、Yは $-CH-$ 又は $-N-$ ；

R_1 は水素、ハロゲン、 CF_3 、 (C_3-C_4) アルキル又は (C_1-C_4) アルコキシ基；

R_2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 CF_3 、 (C_3-C_4) アルキル又は (C_1-C_4) アルコキシ基；

R_3 及び R_4 はそれぞれ水素又は (C_1-C_3) アルキル；

X は

(a) (C_3-C_6) アルキル； (C_3-C_6) アルコキシ； (C_3-C_7) カルボキシアルキル； (C_1-C_4) アルコキシカルボニル (C_3-C_6) アルキル； (C_3-C_7) カルボキシアルコキシ；又は (C_1-C_4) アルコキシカルボニル (C_3-C_6) アルコキシ；

(b) 任意にハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシ、 (C_1-C_4) アルコキシカルボニル、アミノ、モノもしくはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノで置換されている、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルオキシ、 (C_3-C_7) シクロアルキルメチル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアミノ及びシクロヘキセニルから選択された基；又は

(c) フェニル基が任意にハロゲン、 CF_3 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 (C_1-C_4) アシルアミノ、カルボキシ、 (C_1-C_4) アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノもしくはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、アミノ (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル又はハロゲン (C_1-C_4) アルキルで一置換又は多置換されてい

る、フェニル、フェノキシ、フェニルアミノ、N-(C₁-C₃)アルキルフェニルアミノ、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルカルボニル、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル又はスチリルから選択された基]

の化合物から選択された化合物(a)、及び

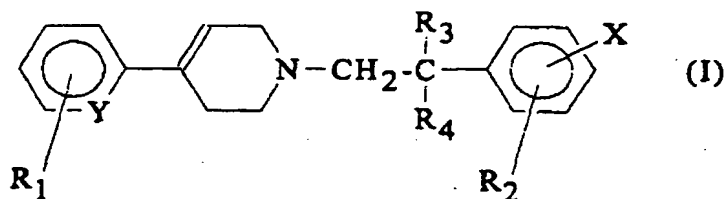
- 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態であるDATの症状の治療に活性な化合物(b)

を活性成分として含有し、但し、化合物(a)が1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又はその医薬的に受容な塩以外である際に、化合物(b)がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である医薬組成物。

【請求項2】 アルツハイマー型老人性痴呆の症状の治療において活性な、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態の化合物との組み合わせでの、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを活性成分として含有することを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 - 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である式(I):

【化2】



[式中、Yは -CH- 又は -N-;

R₁は水素、ハロゲン、CF₃、(C₃-C₄)アルキル又は(C₁-C₄)アルコキシ基;

R₂は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、CF₃、(C₃-C₄)アルキル又は(C₁-C₄)アルコキシ基;

R₃及びR₄はそれぞれ水素又は(C₁-C₃)アルキル;

Xは

(a) (C₃-C₆)アルキル; (C₃-C₆)アルコキシ; (C₃-C₇)カルボキシアルキル; (C₁-C

4) アルコキシカルボニル(C_3-C_6)アルキル; (C_3-C_7)カルボキシアルコキシ; 又は (C_1-C_4)アルコキシカルボニル(C_3-C_6)アルコキシ;

(b) 任意にハロゲン、ヒドロキシ、(C_1-C_4)アルコキシ、カルボキシ、(C_1-C_4)アルコキシカルボニル、アミノ、モノもしくはジ-(C_1-C_4)アルキルアミノで置換されている、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_3-C_7)シクロアルキルオキシ、(C_3-C_7)シクロアルキルメチル、(C_3-C_7)シクロアルキルアミノ及びシクロヘキセニルから選択された基; 又は

(c) フェニル基が任意にハロゲン、 CF_3 、(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ-(C_1-C_4)アルキルアミノ、(C_1-C_4)アシルアミノ、カルボキシ、(C_1-C_4)アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノもしくはジ-(C_1-C_4)アルキルアミノカルボニル、アミノ(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキル又はハロゲン(C_1-C_4)アルキルで一置換又は多置換されている、フェニル、フェノキシ、フェニルアミノ、 $N-(C_1-C_3)$ アルキルフェニルアミノ、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルカルボニル、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル又はスチリルから選択された基]の化合物、及び

— アセチルコリンエステラーゼ阻害剤又はその医薬的に受容な塩を活性成分として含有することを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 化合物(a)が、1-[2-(4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又はその塩酸塩であることを特徴とする請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 化合物(a)が、
 1-[2-(3'-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン;
 1-[2-(2'-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン;
 1-[2-(4'-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン;
 1-[2-(4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)

-)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(3'-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-シクロヘキシルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-ビフェニル)-2-メチルプロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-フェノキシフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-ベンジルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-n-ブチルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-n-ブトキシフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-(4-エトキシカルボニルプロポキシ)フェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(2,3'-ジクロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(3-クロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(3',5'-ジクロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;
- 1-[2-(2',4'-ジクロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン ;

- 1-[2-(2-クロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(3'-クロロ-4-ビフェニル)-2-メチルプロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(4-メトキシ-3-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(4'-メトキシ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(4'-ヒドロキシ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(4'-エトキシカルボニルブトキシ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(3-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(2'-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(3,4-ジイソブチルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(3,4-ジプロピルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(4-シクロヘキシルフェニル)エチル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；
- 1-[2-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

及びその医薬的に受容な塩

から選択されることを特徴とする請求項3に記載の組成物。

【請求項6】 アルツハイマー型老人性痴呆の症状の治療に活性な化合物が、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、M₁ムスカリンアゴニスト、ニコチンアゴニスト、NMDAレセプターアンタゴニスト及びヌートロピック剤から選択されることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項7】 化合物(b)がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であることを特徴とする請求項6に記載の組成物。

【請求項8】 アセチルコリンエステラーゼ阻害剤がタクリンとドネペジルから選択されることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

【請求項9】 アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が、リバスチグミン、ガランタミン、メトリフォネート、エプタスチグミン、ベルナクリン、フィソスチグミン、イコゼピル及びジフロシロンから選択されることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

【請求項10】 化合物(a)を0.5~700mg含むことを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項11】 化合物(b)を0.1~50mg含むことを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項12】 1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを0.5~10mg含むことを特徴とする請求項2に記載の組成物。

【請求項13】 1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン及びドネペジル又はこれらの医薬的に受容な塩を活性成分として含有することを特徴とする請求項2に記載の組成物。

【請求項14】 1-[2-(4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン及びドネペジル又はそれらの医薬的に受容な塩を活性成分として含有することを特徴とする請求項3に記載の組成物。

【請求項15】 0.5~5mgの1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンと2~10mgのドネペジルを含

有する請求項2に記載の組成物。

【請求項16】 アルツハイマー型老人性痴呆を治療するための前記請求項のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項17】 アルツハイマー型老人性痴呆の治療用医薬を製造するための前記請求項のいずれか1つに記載の組成物の使用。

【請求項18】 化合物(a)が、1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンと1-[2-(4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンから選択されることを特徴とする請求項17に記載の使用。

【請求項19】 化合物(b)が、タクリンとドネペジルから選択されることを特徴とする請求項17に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の目的は、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体からなるアルツハイマー型老人性痴呆の治療用活性成分と、アルツハイマー型老人性痴呆の症状治療用の活性物質、特に任意に医薬的に受容な1つの塩の形態であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との新規の組み合わせを含有する医薬組成物、及びアルツハイマー型の老人性痴呆の治療用医薬を製造するためのその使用である。

【0002】

アルツハイマー型老人性痴呆(以降、DAT(アルツハイマー型痴呆)とする)は、認識機能の連続的な低下により臨床的に特徴づけられる神経変性疾患であり、初老の人で発生し加齢に伴って発病率が増す。人口統計の動向に照らしてみると、DATはますます一般的な疾患になりつつある。

DATの患者では、幾つかの神経伝達物質、特にアセチルコリンのレベルの低下が認められる。

現在市場で利用可能なDATの唯一の治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与してアセチルコリンの加水分解を減じ、アセチルコリンの生体利用性を増すものである。つまり、これは症状の治療である。

【0003】

商標COGNEX(登録商標)で市販されているタクリン(Tacrine)、及び商標ARICEPT(登録商標)で市販されているドネペジル(donepezil)は症状の治療を穏やかにするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤で、DATの型を和らげる。DATの症状を治療する他の製品は、研究中である。これらの中には、アセチルコリンの生体利用性に作用するものもあれば、他の機序によってDAT患者の総体的症状を改善するものもある。これまでのところ、疾患の進行を遅くできる医薬は市場で入手可能にされていない。

【0004】

欧州特許第458696号は、老人性痴呆とアルツハイマー疾患を含む神経変性状態に対する医薬を製造するための1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロ

メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(文献中、SR57746と記載)の使用を記載している。神経系に対するSR57746の神経栄養作用は、例えば神経成長因子(NGF)のようなある種の内因性ノイロトロピン(neurotrophin)の作用に似ている。

WO 97/01536号は、ある種の内因性ノイロトロピンに似た神経保護活性と神経栄養活性を有する新規な4-置換 1-フェニルアルキル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを記載している。この活性の結果、この特許出願に記載される化合物は、アルツハイマー疾患を含む中枢神経系の幾つかの疾患の治療に有用であるものと推測される。

DATのような神経疾患の治療における化合物SR57746及びWO 97/01536号に記載される化合物の活性は、症状を治療することではなく、ニューロンを保護することで疾患の経路を変え、その進行を縮小することを目的としている。

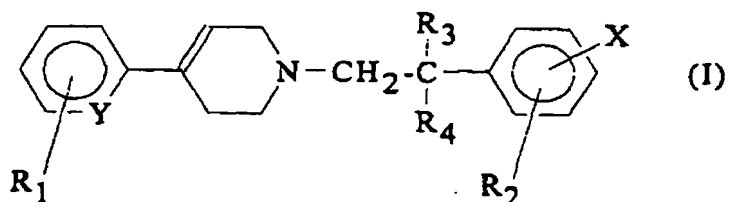
【0005】

ここで、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である上記化合物と、アルツハイマー型老人性痴呆の症状の治療で活性な化合物、特に任意に医薬的に受容な1つの塩の形態であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせにより、DATの治療が完全かつ非常に効果的になり、迅速かつ相補的な効果が奏されることが見出された。

つまり、本発明の目的は、

— 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン及び式(I)：

【化3】



【0006】

[式中、Yは -CH- 又は -N-；

R_1 は水素、ハロゲン、 CF_3 、 (C_1-C_4) アルキル又は (C_1-C_4) アルコキシ基；

R_2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 CF_3 、 (C_1-C_4) アルキル又は (C_1-C_4) アルコキシ基；

R_3 及び R_4 はそれぞれ水素又は (C_1-C_3) アルキル；

X_1 は

(a) (C_3-C_6) アルキル； (C_3-C_6) アルコキシ； (C_3-C_7) カルボキシアルキル； (C_1-C_4) アルコキシカルボニル (C_3-C_6) アルキル； (C_3-C_7) カルボキシアルコキシ；又は (C_1-C_4) アルコキシカルボニル (C_3-C_6) アルコキシ；

(b) 任意にハロゲン、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシ、 (C_1-C_4) アルコキシカルボニル、アミノ、モノもしくはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノで置換されている、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルオキシ、 (C_3-C_7) シクロアルキルメチル、 (C_3-C_7) シクロアルキルアミノ及びシクロヘキセニルから選択された基；又は

(c) フェニル基が任意にハロゲン、 CF_3 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 (C_1-C_4) アシルアミノ、カルボキシ、 (C_1-C_4) アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノもしくはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、アミノ (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル又はハロゲノ (C_1-C_4) アルキルで一置換又は多置換されている、フェニル、フェノキシ、フェニルアミノ、 $N-(C_1-C_3)$ アルキルフェニルアミノ、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルカルボニル、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル又はスチリルから選択された基]

の化合物から選択された化合物(a)、及び

- 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態であるDATの症状の治療に活性な化合物(b)

を活性成分として含有し、但し、化合物(a)が1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又はその医薬的に受容な塩以外である際に、化合物(b)がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である医薬組成物である。

【0007】

1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (SR 57746)は欧州特許第101 381号に記載されており、上記式(I)の化合物はWO 97/01536号に記載されている。

特に有利な化合物(a)は、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態である1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (SR 57746)である。

SR 57746の医薬的に受容な塩のうち、以降SR 57746Aとする塩酸塩は特に好ましい塩である。

【0008】

SR 57746Aを製造するのに有利な方法は、2-(2-プロモエチル)ナフタレンと4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンとの反応、及び1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩の単離からなる。塩酸塩は、次いで加熱及び10℃/時の冷却速度での5℃への冷却、ならびに400回転/分の回転速度によりエタノール/水混合物から結晶化され、比が約66/34の2つの結晶形の混合物とされる。

SR 57746Aは微粒子形態で、例えば噴霧乾燥で得られる本質的に非晶質の形態又は微粉化による微結晶形態で用いることが好ましい。

別の特に有利な化合物(a)は、1-[2-(4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、特にその塩酸塩である。

【0009】

他の有利な化合物は、下記のとおりである：

1-[2-(3'-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(2'-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4'-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル

)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3'-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-シクロヘキシルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-ビフェニル)-2-メチルプロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

【0010】

1-[2-(4-フェノキシフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-ベンジルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-n-ブチルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-n-ブトキシフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-(4-エトキシカルボニルプロポキシ)フェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(2,3'-ジクロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-クロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

【0011】

1-[2-(3',5'-ジクロロ-4-ビフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(2',4'-ジクロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(2-クロロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3'-クロロ-4-ビフェニリル)-2-メチルプロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(2-フルオロ-4-ビフェニリル)プロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-メトキシ-3-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4'-メトキシ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4'-ヒドロキシ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

【0012】

1-[2-(4'-エトキシカルボニルブトキシ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(2'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3,4-ジイソブチルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3,4-ジプロピルフェニル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-シクロヘキシルフェニル)エチル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-
テトラヒドロピリジン;

及びその医薬的に受容な塩。

【0013】

この記載において、「DATの症状の治療に活性な化合物」の表現は、疾患の原因に効果を有さずDAT患者の総体的症状を改善できる生成物を意味する。

このような化合物は、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、M₁ムスカリンアゴニスト、ニコチンアゴニストN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)レセプターアンタゴニスト、ヌートロピクス(nootropics)であり、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が特に有利である。

好ましい性質によれば、本発明は、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態の化合物(a)と、任意に医薬的に受容な1つの塩の形態のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤から選択された化合物(b)とを活性成分として含有する医薬組成物に関する。

特に有利なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、タクリン及びドネペジルである。

【0014】

使用できる他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、例えばリバスチグミン(rivastigmine)(SDZ-ENA-713)、ガラントミン(galanthamine)、メトリフォネート(metrifonate)、エプタスチグミン(eptastigmine)、ベルナクリン(velnacrine)、フィソスチグミン(physostigmine)である [Drugs, 1997, 53(5): 752-768; The Merck Index 12版]。

他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、イコゼピル(icopezil)としても公知の5,7-ジヒドロ-3-[2-(1-フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ(3,2-f)-1,2-ベンズイソキサゾール-6-オン [J.Med.Chem., 1995, 38: 2802-2808]、MDL-73,745又はジフロシロン(zifrosilone) [Eur.J.Pharmacol., 1995, 276:93-99]、TAK-147 [J.Med. Chem., 1994, 37:2292-2299] である。

他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、例えば、特許出願JP 09-095483号、WO 97/13754号、WO 97/21681号、WO 97/19929号、ZA 96-04565号、US 5,455,2

45号、WO 95-21822号、EP 637 586号、US 5,401,749号、EP 742 207号、US 5,547,960号、WO 96/20176号、WO 96/02524号、EP 677 516号、JP 07-188177号、JP 07-133274号、EP 649846号、EP 648 771号、JP 07-048370号、US 5,391,553号、WO 94/29272号、EP 627 400号に記載されているものがある。

【0015】

M₁ レセプターには、例えばミラメルン(milameline)、ベシピリジン(besipiridine)、タルサクリジン(talsacridine)、キサノメルン(xanomeline)、YM-796及びYM-954 [Eur.J.Pharmacol., 1990, 187: 479-486]、SR-46559としても公知である3-[N-(2-ジエチルアミノ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-5-プロピル]-ピリダジンアミン [Biorg.Med.Chem.Let., 1992, 2:833-838]、AF-102、CI-979、L-689,660、LU 25-109、S-99 77-2、SB 202,026、チオピロカルピン(thiopilocarpine)、WAL 2014 [Pharmacol.Toxicol., 1996, 78: 59-68]がある。

【0016】

有利なニコチンアゴニストは、例えばMKC-231 [Biorg.Med.Chem. Let., 1995, 5(14):1495-1500]、T-588 [Japan J.Pharmacol., 1993,62:81-86]、ABT-418 [Br.J.Pharmacol., 1997, 120: 429-438]がある。

有利なNMDAレセプターアンタゴニストは、例えばメマンチン(memantine)がある [Arzneim. Forsch., 1991, 41:773-780]。

【0017】

別の特徴によれば、本発明は、アルツハイマー型老人性痴呆の治療用の医薬を製造するための本発明の組成物の使用に関する。

別の特徴によれば、本発明は、任意に医薬的に受容な塩の1つの形態である上記化合物(a)の有効量と、任意に医薬的に受容な塩の1つの形態である化合物(b)、特にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有効量とをアルツハイマー型老人性痴呆の患者に投与することからなり、その投与が同時に、連続的に又は間隔を変えて行われ、有効量の活性成分が別の単位の投与形態に含まれているか、もしくは活性成分が同時に投与される際に2つの活性成分が一つの医薬形態で有利に含まれている、アルツハイマー型老人性痴呆を治療するための別の方法にも関する。

。

【0018】

本発明の活性成分は、経口で投与することが好ましい。

経口投与用の本発明の医薬組成物において、上記疾患を治療するために、活性成分は単一の投与形態で、標準的な製薬の賦形剤と組み合わせて動物ならびにヒトに投与することができる。適当な投与の単一形態は、例えば任意に分割できる錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤及び溶剤もしくは経口懸濁剤を含む。

【0019】

固体の組成物が錠剤の形態に製造される際、主要な活性成分は、製薬の賦形剤、例えばゼラチン、澱粉、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴムなどと混合される。錠剤はスクロースや他の適当な物質で被覆されていてもよく、又は活性が延長されるかもしくは遅延されるように、かつ所定量の活性成分を連続的に放出するように処理されていてもよい。

カプセル剤の製剤は、活性成分を希釈剤と混合し、得られた混合物を軟カプセル又は硬カプセルに注入して得られる。

【0020】

シロップ又はエリキシルの型の製剤は、甘味剤、好ましくはカロリーの無いメチルパラベン、及び防腐剤としてのプロピルパラベンならびに着香剤及び適当な着色剤とともに活性成分を含んでいてもよい。

水中で分散し得る粉末剤及び顆粒剤は、分散剤又は湿潤剤又はポリビニルピロリドンのような懸濁剤、甘味剤もしくは香中和剤と混合した活性成分を含んでいてもよい。

活性成分は、任意の1以上の賦形剤又は添加剤を用いてマイクロカプセル剤の形態に製剤化してもよい。

【0021】

本発明の医薬組成物において、活性成分は、シクロデキストリン中の包含複合体、そのエーテル又はエステル形態であってもよい。

投与される活性成分の量は、通常どおり、疾患の進行具合ならびに患者の年齢と体重に依存する。

2つの活性成分の服用量は、これらの各活性成分の個別の投与について当該技

術で通常選択される量に類似している。

つまり、本発明の組成物は、組み合わせないで治療する場合に推奨される投与量、例えば0.5~700mgの化合物(a)又はその医薬的に受容な塩と、0.1~50mg、あるいは組み合わせにより相乗効果が生じるのであれば、それより少ない量の化合物(b)又はその医薬的に受容な塩を含有する。

有利な組成物は、例えば0.5~5mgのSR57746又はその医薬的に受容な塩の1つ及び0.1~50mgのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤又はその医薬的に受容な塩の1つを含む。

【0022】

好ましい組成物は、SR 57746又はその医薬的に受容な塩の1つ、特に塩酸塩を0.5~5mg、及びドネペジル又はその医薬的に受容な塩の1つを2~10mg含む。

この記載において示される服用量は、塩の形態になっていない活性成分に関する。

本発明の組成物の活性は、ビンクリスチンの注射で生じさせた病変に海馬隔膜のコリン作動系用の特異的なモデルを用いて測定した。この注射は、アルツハイマー疾患での変化に似た生化学的な変化を誘導する。

このモデルで用いた方法、ビンクリスチンで生じさせた病変ならびに社会的な記憶に関する評価は、欧州特許第655247号に記載されている。

【0023】

ラットにおける社会的な記憶の評価試験

欧州特許第655247号に記載されているビンクリスチンの注射で病変を生じさせた後、ラットは、安定的かつ永続的な健忘症を示す。ラットを2群に分け、一方の群に溶媒、他方の群に5mg/kg量のSR 57746Aを経口で与えた。この服用量は、この試験に付したラットの記憶に関する機能回復には不十分である(有効な服用量は、欧州特許第655247号に記載されているように10mg/kgである)。次いで、2群のラットに1mg/kg量のタクリンを腹腔内に投与する。溶媒とタクリンを受けた対照の群は記憶回復を示さないが、SR 57746A(有効量の半分(sub-*efficacious dose*))とタクリンで処理した群は、記憶保持欠損に関し著しい回復を示す。

【0024】

この試験の結果は、本発明の組み合わせの相乗効果を示している。

組み合わせの構成の相補性と相乗効果、疾患により影響されるニューロンの保護と治療までもを同時に保証すること、ならびに患者の症状の迅速な改善の結果、本発明の組成物は、あらゆる形態でDATの治療を効果的にすることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internal / Application No
 PCT/FR 98/02384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/645 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 01536 A (SANOFI SA) 16 January 1997 cited in the application	1-19
Y	see page 13 - page 14, line 34	1-19
Y	US 5 453 428 A (KAMINSKI RAM) 26 September 1995 see column 2, line 33-35; claims 1,8 see column 3, line 35-57	1-19
A	EP 0 458 696 A (SANOFI SA) 27 November 1991 cited in the application see claims 1-9	1-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are cited in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 December 1998		Date of mailing of the international search report 22/12/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HS Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kanbler, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/FR 98/02384

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PORSOLT ET AL: "Animal Models of Dementia" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 35, no. 4, 1995, pages 214-229, XP002074849 see page 222, right-hand column, paragraph 2 - page 224, left-hand column, line 2	1-19
A	W0 96 27380 A (INTERNEURON PHARMA) 12 September 1996 see page 5, line 2-12 see page 12, line 26-35 see page 13, line 17-22 see page 14, line 19-26 see page 15, line 30-33; claims 3,4,6-10	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02384

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: Claims n° 1-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 1-19 concern a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the effects attributed to the product/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No.

PCT/FR 98/02384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9701536 A	16-01-1997	FR 2736053 A	03-01-1997
		AU 6461996 A	30-01-1997
		CA 2225746 A	16-01-1997
		CZ 9704222 A	15-04-1998
		EP 0837848 A	29-04-1998
		NO 976079 A	23-12-1997
		PL 324216 A	11-05-1998
US 5453428 A	26-09-1995	US 5352688 A	04-10-1994
		US 5177081 A	05-01-1993
		US 5070101 A	03-12-1991
		AU 7645194 A	27-03-1995
		CA 2171198 A	16-03-1995
		EP 0717592 A	26-06-1996
		JP 9502441 T	11-03-1997
		WO 9507023 A	16-03-1995
		AU 688739 B	19-03-1998
		AU 5292993 A	26-04-1994
		CA 2145521 A	14-04-1994
		EP 0665749 A	09-08-1995
		IL 107134 A	22-02-1998
		WO 9407490 A	14-04-1994
		US 5547969 A	20-08-1993
EP 0458696 A	27-11-1991	FR 2662355 A	29-11-1991
		AT 132369 T	15-01-1996
		AU 636488 B	29-04-1993
		AU 7713391 A	28-11-1991
		CA 2042974 A	22-11-1991
		DE 69115989 D	15-02-1996
		DE 69115989 T	22-08-1996
		DK 458696 T	20-05-1996
		EP 0655247 A	31-05-1995
		HU 208922 B	28-02-1994
		IL 98175 A	19-01-1996
		IL 112167 A	31-01-1996
		JP 2618115 B	11-06-1997
		JP 4226917 A	17-08-1992
		JP 9132535 A	20-05-1997
		US 5468753 A	21-11-1995
		US 5229389 A	20-07-1993
		US 5270320 A	14-12-1993
WO 9627380 A	12-09-1996	US 5827832 A	27-10-1998
		AU 5304796 A	23-09-1996
		BR 9607206 A	11-11-1997
		CA 2213000 A	12-09-1996
		CN 1181015 A	06-05-1998
		EP 0813416 A	29-12-1997
		NO 974076 A	28-10-1997
		PL 322061 A	05-01-1998
		US 5801160 A	01-09-1998

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 テラノヴァ, ジャン-ポール

フランス、エフ-34980 サン ゲリ デ
ユ フェス、トラヴェルス デュ カルデ
ィナル、210

Fターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA152 ZA162

ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC16 BC21 DA23

MA02 MA04 NA05 ZA15 ZA16

ZC20 ZC75

【要約の続き】

は多置換されている、フェニル、フェノキシ、フェニルアミノ、N-(C₁-C₃)アルキルフェニルアミノ、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルカルボニル、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル及びスチリルから選択された基を示す]の化合物から選択された成分(a)、及び- 任意に医薬的に受容な1つの塩の形態であるDATの症状の治療に活性な成分(b)を活性成分として含有し、但し、成分(a)が1-(2-ナフタ-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロビリジン又はその医薬的に受容な塩以外である際に、成分(b)がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である医薬組成物に関する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)